การพัฒนาไดโคลฟีแนคโซเดียมไมโครแท็บเล็ดชนิดออกฤทธิ์นาน

นางสาว ฐาปนีย์ เผือกสุวรรณ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรระดับปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1531-5

DEVELOPMENT OF SUSTAINED – RELEASE DICLOFENAC SODIUM MICROTABLET

Miss Tapanee Phueksuwan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2002

ISBN 974-17-1531-5

Thesis Title	Development of Sustained – Release Diclofenac Sodium Microtablets
By	Miss Tapanee Phueksuwan
Field of study	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

Thesis Committee

..... Chairman

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

.....Member

(Assistant Professor Sirisuk Dumrongpisudthigul, M.Sc. in Pharm)

.....Member

(Assistant Professor Chamnan Patrapanich, Ph.D.)

.....Member

(Chaichana Techawatcharathep, M.Sc. in Pharm)

ฐาปนีย์ เผือกสุวรรณ : การพัฒนาไดโคลฟีแนคโซเดียมไมโครแท็บเล็ดชนิดออกฤทธิ์นาน
(DEVELOPMENT OF SUSTAINED-RELEASE DICLOFENAC SODIUM MICROTABLET)
164 หน้า. อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช
ISBN : 974-17-1531-5

ในการศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับไดโคลฟีแนคโซเดียมไมโครแท็บเล็ดชนิดออกฤทธิ์นานด้วยวิธีการทั่วไปที่ใช้ในการผลิตยาเม็ด คือ วิธีการตอกโดยตรง และวิธีการทำแกรนูลเปียก ซึ่งมีอนุพันธ์ของเซลลูโลส (เอธิลเซลลูโลส และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส) เป็นส่วนประกอบในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ชนิดและปริมาณของอนุพันธ์เซลลูโลสเป็นตัวกำหนดสภาวะที่เหมาะสมในการผลิต และมีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการผลิตนี้ จากการศึกษาโดยใช้ชนิดและปริมาณของอนุพันธ์เซลลูโลสต่อยา ในสภาวะการผลิตเดียวกันพบว่า เมื่อใช้วิธีการตอกโดยตรงในการผลิตไมโครแท็บเล็ดทั้ง เอธิลเซลลูโลส และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส ก่อให้เกิดไมโครแท็บเล็ดที่มีคุณสมบัติไม่ตรงตามมาตรฐาน USP XXIV ส่วนวิธีการทำแกรนูลเปียกที่เหมาะสมโดยใช้เอธิลเซลลูโลส และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสก่อให้เกิดก่อให้เกิดไมโครแท็บเล็ดที่มีคุณสมบัติตรงตามมาตรฐาน USP XXIV เมื่อทำการศึกษาถึงลักษณะโครงสร้างทางเคมีของไดโคลฟีแนคโซเดียมในอนุภาคที่ได้จากการทำไมโครแท็บเล็ด พบว่าไม่เกิดการทำปฏิกิริยาระหว่างยาและอนุพันธ์เซลลูโลสที่ใช้ แต่เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของผลึกยาเป็นรูปแบบอื่น และ/หรือเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของผลึกยาในบางส่วน นอกจากนี้พบว่าชนิดสารเพิ่มปริมาณและสารช่วยลื่นที่ใช้ในตำรับเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อลักษณะความเป็นผลึกของไดโคลฟีแนคไมโครแท็บเล็ด ชนิด, ปริมาณของอนุพันธ์เซลลูโลส และขนาดของแคปซูลมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยตัวยาไดโคลฟีแนคโซเดียมจากไมโครแท็บเล็ดอย่างเด่นชัด โดยไมโครแท็บเล็ดที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส จะแสดงการปลดปล่อยปริมาณยาที่ต่ำกว่าชนิดที่ประกอบด้วยเอธิลเซลลูโลสในปริมาณเท่ากัน ทั้งไมโครแท็บเล็ดที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสหรือเอธิลเซลลูโลสจะแสดงลักษณะการปลดปล่อยตัวยาคงที่ตลอด 24 ชั่วโมง แต่ปริมาณตัวยาที่ปลดปล่อยจากไมโครแท็บเล็ดที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสไม่ผ่านตามมาตรฐานของ USP XXIV แต่รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด จึงใช้วิธีเลือกขนาดแคปซูลที่เหมาะสม เพื่อปรับเปลี่ยนปริมาณการปลดปล่อยตัวยาสำคัญให้เป็นไปตามมาตรฐาน พบว่าเมื่อเพิ่มขนาดของแคปซูล ไมโครแท็บเล็ดที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสสามารถปลดปล่อยตัวยาได้เร็วขึ้น และสามารถผ่านตามมาตรฐานของ USP XXIV การศึกษานี้ยังครอบคลุมถึงการวิเคราะห์รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาและนำมาเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

ภาควิชา.....เภสัชอุสาหกรรม.....
สาขาวิชา.....เภสัชอุสาหกรรม.....
ปีการศึกษา..... 2545.....

ลายมือชื่อนิสิต.....ฐาปนีย์.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....-.....

4376570333 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEYWORD DICLOFENAC SODIUM/ MICROTABLET/ ETHYLCELLULOSE

HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE

TAPANEE PHUEKSUWAN : DEVELOPMENT OF SUSTAINED-RELEASE DICLOFENAC SODIUM MICROTABLET. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D., 164 pp. ISBN 974-17-1531-5

Sustained release diclofenac sodium microtablets containing two types and amounts of cellulose derivatives (hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose) were prepared using direct compression and wet granulation techniques. The types and amounts of cellulose derivatives affected the optimum condition of microtabletting processes and physicochemical properties of the powder mixtures and granules. The preparation containing ethylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose that produced by direct compression techniques were undesirable qualification of microtablets. They did not pass the specification in USP XXIV, while the wet granulation containing hydroxypropylmethylcellulose or ethylcellulose passed the specification in USP XXIV. There was no interaction between the drug and the cellulose derivatives. However, some drug crystals transformed into amorphous form due to heating and pressure during microtabletting processes. It was found that diluent and lubricant were the main factors affecting the crystallinity of diclofenac sodium microtablets. Types and amounts of cellulose derivatives appeared to exert prominent effect on the release rate. The release characteristics of drug from microtablets decreased with an increased amount of cellulose derivatives. The microtablets contained with hydroxypropylmethylcellulose or ethylcellulose showed a constant release rate up to 24 hours. Microtablets with hydroxypropylmethylcellulose exhibited lower amount of drug release than those with ethylcellulose. It was found that the percentage drug release from the microtablet with hydroxypropylmethylcellulose did not pass the specification in USP XXIV. But the release patterns of the microtablets containing hydroxypropylmethylcellulose were similarily to commercial product (Voltaren SR 75 mg). The selection of capsule size was used for modifying drug release of hydroxypropylmethylcellulose formulation. It was found that, the drug release from the hydroxypropylmethycellulose microtablet increased with an increase of the capsule size. The release models of all prepared microtablets were also assessed in comparison with the commercial product.

Department/Program....MANUFACTURING PHARMACY... Student's signature TAPANEE

Field of study.....INDUSTRIAL PHARMACY..... Advisor's signature Garnpimol C. Ritthidej

Academic year.....2002..... Co-advisor's signature.....-.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D. for her valuable suggestion, guidance and encouragement throughout this study. Her patience, sympathy, kindness and understanding are also deeply appreciated.

Grateful appreciation is expressed to Government Pharmaceutical Organization, Thailand for kind provision of various raw materials and much equipment used in this study.

A special appreciation is also given to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this investigation.

This special acknowledgement is given to Mr. Prasong Changmai, Mr. Samrerng Thienyen, Miss Patcharin Chittiteeranon and other members in the Department of Manufacturing Pharmacy and my friends for their kind assistance.

The love and encouragement given to me by my parents and my sister are invaluable.

CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES (cont.)

Figure Pages

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF ABBREVIATIONS

^{0} C	degree celsius (centigrade)
cm	centrimetre (s)
DS	diclofenac sodium
DSC	differential scanning calorimetry
EC	ethycellulose
e.g.	exempli gratia, for example
et al.	et alii, and others
g	gram (s)
g/sec	gram / second
HCl	hydrochloric acid
HPMC	hydroxypropylmethylcellulose
hr	hours (s)
i.e.	id est,that is
IR	infrared
kg	kilogram (s)
KH_2PO_4	potassium dihydrogen phosphate
min.	minute (s)
mg	milligram (s)
ml	millilitre (s)
N	normality
NaOH	sodium hydroxide
NF	The Nation Formulary
nm	nanometre (s)
No.	number
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
pKa	the negative logarithm of the dissociation constant
q.s.	make to volume
r^2	coefficient of determination
% RH	percentage of relative humidity

SD	standard deviation
SEM	scanning electron photomicrograph
USP	The United States Pharmacopeia
BP	The British Pharmacopiea
UV	ultraviolet
w/w	weight by weight
w/v	weight by volume
µg	microgram (s)
µm	micrometre (s)
%	percentage